

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: systemische
Leichtketten-Amyloidose, Erstlinie, Kombination mit
Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason)

Vom 21. August 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) wurde am 1. Juni 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Daratumumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Daratumumab mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Daratumumab Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab (Darzalex) am 29. Juli 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 20. Januar 2022 wurde für

Patientenpopulation a1) (Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt) eine Befristung bis zum 1. März 2025 ausgesprochen. Die vorliegende Neubewertung nach Fristablauf (Beschluss vom 21. August 2025) befasst sich nur mit Patientenpopulation a1); die Feststellungen des Beschlusses vom 20. Januar 2022 zu Patientenpopulation a2) bleiben davon unberührt.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Darzalex am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 28. Februar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Daratumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Daratumumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daratumumab (Darzalex) gemäß Fachinformation

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.08.2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason liegen keine weiteren Zulassungen vor.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe Stammzelltransplantation für geeignete Patientinnen und Patienten in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (Beschluss vom 20. Januar 2022)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der AkdÄ eingegangen.

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

In den Empfehlungen der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) werden für die Behandlung der AL-Amyloidose verschiedene Bortezomib-, Carfilzomib-, Daratumumab-, Lenalidomid- oder Melphalan- basierte Therapieregime empfohlen, wobei grundsätzlich zwischen dem Mayo Staging und dem Vorliegen einer signifikanten Neuropathie differenziert wird. Im Mayo Stage I-IIIa wird für geeignete Patientinnen und Patienten auch eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen.

Die in den schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der DGHO zur Frage der Vergleichstherapie genannten Bortezomib-, Daratumumab-, oder Melphalan-basierten Therapieoptionen richten sich nach patientenindividuellen Kriterien, einschließlich Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität und Organschäden. Genannt werden dabei insbesondere der Grad von Herz- und Niereninsuffizienz sowie das Vorliegen einer Amyloid-bedingten Polyneuropathie. Diesbezüglich wird von der DGHO empfohlen Patientinnen und Patienten mit vorbestehenden Polyneuropathien nicht mit Bortezomib zu behandeln.

Bei Ansprechen auf die initiale Behandlung (Induktionstherapie) wird in der schriftlichen Äußerung der AkdÄ empfohlen, bei geeigneten Patientinnen und Patienten eine Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation anzuschließen. Eine Hochdosis-Therapie sei aufgrund des Alters der Patientinnen und Patienten oder aufgrund eingeschränkter Organfunktion aber nur für wenige Patientinnen und Patienten indiziert.

Für die Behandlung der Leichtketten-(AL-) Amyloidose sind neben der hier bewerteten Wirkstoffkombination Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason keine weiteren Arzneimittel zugelassenen.

Laut den Stellungnahmen von DGHO und Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK) entspricht die Wirkstoffkombination Bortezomib in Kombination

mit Cyclophosphamid und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet dem Standard vor Einführung der Daratumumab-haltigen Kombinationstherapie.

Aus den vorgenannten Gründen wird somit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Neben dem Arzneimittel Darzalex mit dem zu bewertenden Wirkstoff Daratumumab sind zur Behandlung der systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose keine weiteren Arzneimittel zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason wird in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) basierend auf Ergebnissen von retrospektiven Kohortenstudien empfohlen.^{1,2} Zudem wird diese Kombination auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen der Beteiligung nach § 35a Abs. 7 SGB V als eine Behandlungsoption benannt. Der Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Hinblick auf die zu bewertende Patientengruppe als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet und damit für die zu bewertende Patientengruppe zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason wie folgt bewertet:

- a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4387-90. doi: 10.1182/blood-2011-10-388462. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331187.

² Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), die mindestens ein von der AL-Amyloidose betroffenes Organ und einen ECOG PS von maximal zwei aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit auffälligen kardiovaskulären Zuständen, wie zum Beispiel einer Herzinsuffizienz im New-York-Heart-Association (NYHA)-Stadium IIIb oder IV sowie einer geplanten autologen Stammzelltransplantation (ASZT) innerhalb der ersten 6 Zyklen der Behandlung, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten mit sensorischer peripherer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert, entweder einer Behandlung mit Daratumumab + VCd (N = 195) oder mit VCd (N = 193) zugeteilt.

Die Studie ANDROMEDA wurde von 10/2017 bis 11/2024 in 140 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen die Ergebnisse des präspezifizierten finalen Datenschnitts vom 15. November 2024 herangezogen. Für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 17. April 2024 herangezogen.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 20. Januar 2022 fand die Befristung für die Patientenpopulation a1) ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie ANDROMEDA erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können. Insbesondere lagen die finalen Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen 1. Datenschnitts der Studie ANDROMEDA nicht vor, deswegen wurden die Daten zum Gesamtüberleben als wenig aussagekräftig eingeschätzt.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen für Patientenpopulation a1) zu der erwarteten finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt schwere Organschädigung und zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie ANDROMEDA vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 17. April 2024 dar und legt ergänzend für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die relevanten finalen Auswertungen zum Datenschnitt vom 15. November 2024 vor. Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen zum relevanten finalen Datenschnitt nicht zu allen Endpunkten Ergebnisse vor. Aufgrund der an die Behandlungsdauer gekoppelte Erhebung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden diese nur bis zum 2. Datenschnitt erhoben und die Ergebnisse sind dementsprechend identisch mit den Ergebnissen zum finalen Datenschnitt. Der Endpunkt schwere Organschädigung wurde nur bis zum 2. Datenschnitt erhoben. Für die

patientenberichteten Endpunkte wird der Einfluss der zusätzlichen Erhebungen auf die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt gegenüber dem 2. Datenschnitt als sehr gering eingeschätzt, so dass insgesamt für die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der 2. Datenschnitt für die erneute Nutzenbewertung herangezogen werden konnte. Die Befristungsaufgaben werden somit als umgesetzt angesehen.

Zur Eignung der in die Studie ANDROMEDA eingeschlossenen Patientenpopulation

Die vorliegende Nutzenbewertung umfasst ausschließlich Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Diese sind neben Allgemeinzustand auch vorhandene Komorbidität und Organschäden der Patientinnen und Patienten. Entsprechend werden in Leitlinien beziehungsweise den schriftlichen Äußerungen von AkdÄ und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie verschiedene Behandlungsregime, einschließlich einer Hochdosis-Melphalantherapie mit autologer Stammzelltransplantation, unter Berücksichtigung dieser Faktoren empfohlen.

In der Studie ANDROMEDA wurde im Vergleichsarm ausschließlich VCd eingesetzt. Es ist jedoch unsicher, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Für geeignete Patientinnen und Patienten mit niedrigem Risikoprofil (entsprechend eines guten Performance-Status und milder Beeinträchtigung der Organfunktion) wird eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT mit oder ohne vorheriger Induktionstherapie empfohlen. VCd ist als Induktionstherapie geeignet, deshalb ist VCd auch für Studienteilnehmende mit niedrigem Risikoprofil eine hinreichend geeignete patientenindividuelle Therapieoption, wenn im Anschluss eine ASZT erfolgt oder durch die Erreichung einer kompletten Remission durch VCd auf eine ASZT verzichtet werden kann. Unsicherheiten bei der Eignung der Patientenpopulation ergeben sich daraus, dass die Studie ANDROMEDA auch in Ländern durchgeführt wurde, die typischerweise keine Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit AL-Amyloidose anbieten. Insgesamt 24 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie wurden in solchen Ländern eingeschlossen. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, wie viele hiervon für eine Hochdosis-Melphalantherapie mit anschließender ASZT infrage gekommen wären. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Extrapolation bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Ländern, die keine ASZT anbieten, für die aber eine ASZT in Frage gekommen wäre, vorgelegt. Diese Extrapolation wird in der vorliegenden Bewertung als nicht geeignet eingeschätzt.

Insgesamt wird trotz verbleibender Unsicherheiten die Studienpopulation als geeignet eingeschätzt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ANDROMEDA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

schwere Organschädigung

Der kombinierte Endpunkt schwere Organschädigung ist operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- klinische Manifestation des Herzversagens, definiert als Notwendigkeit einer Herztransplantation, eines linksventrikulären Assistenzsystems, oder einer intraaortalen Ballonpumpe
- klinische Manifestation des Nierenversagens, definiert als Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium (Notwendigkeit einer Hämodialyse oder Nierentransplantation)

Für den Endpunkt schwere Organschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab + VCd. Die Ergebnisse werden insbesondere durch die Komponente klinische Manifestation des Nierenversagens beeinflusst. Das Ausmaß des Effekts wird vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten (1,5 % versus 5,7 %) als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie ANDROMEDA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd für die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe. Bei den weiteren Symptomskalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Symptomatik (Einzelitems des EORTC QLQ Ovarian Cancer 28 (OV28), Multiple Myeloma 20 (MY20) und Prostate Cancer 25 (PR25))

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier über die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 hinaus Ergebnisse zu den präspezifizierten EORTC-Einzelitems Kribbeln an Händen und Füßen des EORTC QLQ-MY20, Völlegefühl im Magen/Bauch des EORTC QLQ-OV28 und Schwellung der Beine oder Knöchel des EORTC QLQ-PR25 vor.

Die Auswahl der präspezifizierten Einzelitems ist vom pharmazeutischen Unternehmer nachvollziehbar begründet worden. Die Ergebnisse zu den Einzelitems werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Responderanalysen um ≥ 10 Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und für Zeit bis zur 1. Verbesserung vor.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden Krankheitsverlaufs und unter Berücksichtigung der Verteilung der absoluten Werte der Skalen zu Studienbeginn, werden für die vorliegende Bewertung die Responderanalysen um ≥ 10 Punkte zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich für keine der vorgelegten Auswertungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen mit einer Veränderung um ≥ 15 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd vor, der sich aus dem Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung ergibt und durch den Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird. In den anderen Symptomskalen sowie in der EQ-5D VAS lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der Studie ANDROEMDA zum einen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie ANDROMEDA mittels des Fragebogens SF-36 erhoben. Der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) werden getrennt betrachtet.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Analysen mit einer Veränderung um $\geq 9,4$ Punkte (PCS) und $\geq 9,6$ Punkte (MCS) gegenüber dem Ausgangswert vor. Entsprechend den Ausführungen zum Abschnitt „Symptomatik“ werden die Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Es zeigen sich in den Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; sowohl für den PCS als auch für den MCS.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie ANDROMEDA haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Daratumumab + VCd bezüglich des Endpunkts Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen aus der Studie ANDROMEDA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason mit Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) verglichen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in dieser Patientengruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd im Vergleich zu VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil für Daratumumab in Kombination mit VCd beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich auf Basis der vorliegenden Daten insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich anhand der Gesamtraten zu schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE keine für die

Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Nachteil beim Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Hypokaliämie (PT, schwere UE).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stehen dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben und dem Vorteil im Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird, keine Nachteile gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten systemischen Leichtketten-(AL-) Amyloidose, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Hinsichtlich des Endpunkts schwere Organschädigung ergeben sich bewertungsrelevante Unsicherheiten aus den geringen Ereignisraten.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung als hoch eingestuft.

Eine relevante Unsicherheit ergibt sich aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 zu dem Anwendungsgebiet:

Daralex ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose.

Die hier bewertete Patientenpopulation lautet:

„Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie ANDROMEDA vorgelegt, in der Daratumumab in Kombination mit VCd gegenüber VCd verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Daratumumab in Kombination mit VCd. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich ein Vorteil beim Endpunkt schwere Organschädigung, der durch einen weiteren Vorteil in der Symptomskala Dyspnoe gestützt wird.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund geringer Ereignisraten und des offenen Studiendesigns sowie aus der Frage zur Studienpopulation, ob eine Therapie mit VCd für alle Patientinnen und Patienten der Studie ANDROMEDA die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daratumumab + VCd gegenüber VCd festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der pharmazeutische Unternehmer macht ausschließlich Angaben zu Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet. Angaben zur Anzahl der Erwachsenen, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden nicht vorgelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier geschätzte Patientenzahl für die Gesamtpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, die sich im Wesentlichen aus dem Verwenden einer höheren Inzidenzrate im Vergleich zur Erstbewertung von Daratumumab in Kombination mit VCd (Beschluss vom 20. Januar 2022) ergibt.

Die Patientenzahlen für die Gesamtpopulation aus der Erstbewertung (Beschluss vom 20. Januar 2022) werden trotz der festgestellten Unsicherheiten als geeigneter angesehen. Deshalb werden mit dem vorliegenden Beschluss keine Änderungen der mit Beschluss vom 20. Januar 2022 festgestellten Patientenzahlen vorgenommen. Bei Patientenpopulation a1) (Patientinnen und Patienten, für die VCd die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt) ist davon auszugehen, dass die Patientenzahl auch niedriger liegen kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Im Ergebnis des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens bleiben die bereits mit Beschluss vom 20. Januar 2022 festgestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bestehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kostendarstellung für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason erfolgt mit Bezug auf das in der Studie AMY3001 eingesetzte Behandlungsschema³.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Die Kostendarstellung für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) erfolgt mit Bezug auf das in der NCCN-Leitlinie referenzierte Behandlungsschema nach Mikhael JR et al.⁴.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 - 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24:</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23

³ Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Daratumumab.

⁴ Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, Stewart AK, Bergsagel PL, Fonseca R. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012 May 10;119(19):4391-4. doi: 10.1182/blood-2011-11-390930. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331188; PMCID: PMC3557400.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Bortezomib	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	1 x an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	1. Jahr: 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6)	1. Jahr: 8 ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
	oder			
	Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Cyclophosphamid	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	4	24

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

⁵ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	1. Jahr: 23	23 x 1 800 mg
Bortezomib	1,30 mg/m ² = 2,48 mg	2,48 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	300 mg/m ² = 573 mg	500 mg ⁷	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 8	<u>1. Jahr</u> 8 x 40 mg ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,50 mg/m ² = 2,48 mg	2,87 mg	1 x 3,5 mg	24	24 x 3,5 mg
	oder				
	1,30 mg/m ² = 2,48 mg	2,48 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	300 mg/m ² = 573 mg	500 mg ⁴	1 x 500 mg	24	24 x 500 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24	24 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

⁷ Gemäß Fachinformation von Daratumumab liegt die maximale Dosierung von Cyclophosphamid bei 500 mg.

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 500 mg	50 TAB	56,83 €	1,77 €	17,65 €	37,41 €
Dexamethason 40 mg ⁸	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Bortezomib 3,5 mg	1 PIJ	255,31 €	1,77 €	11,58 €	241,96 €
Cyclophosphamid 500 mg	50 TAB	56,83 €	1,77 €	17,65 €	37,41 €
Dexamethason 40 mg ⁸	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg ⁸	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder

⁸ Festbetrag

bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung

nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der

Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a1) Erwachsene mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-) Amyloidose, für die Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Daratumumab (Darzalex); Johnson&Johnson; DARZALEX® 1 800 mg Injektionslösung; Stand: August 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Daratumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Daratumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juli 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. August 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2025; 6. August 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken